

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Cancro e Terapêutica prolongada com ART em indivíduos seropositivos com HIV**

**Carolina Filipa Ferreira Cruz**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**Ano 2019**



**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



# **Cancro e Terapêutica prolongada com ART em indivíduos seropositivos com HIV**

**Carolina Filipa Ferreira Cruz**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Prof. Doutora Quirina dos Santos Costa**

**Ano 2019**



## Resumo

Embora o aparecimento da terapêutica antirretrovírica (ART) para indivíduos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana tenha contribuído para a prevenção da síndrome da imunodeficiência adquirida, controlando a carga viral e permitindo uma maior esperança de vida, o seu aparecimento não erradicou infeções e outras doenças associadas como, por exemplo, o cancro.

Enquanto algumas neoplasias como o Sarcoma de Kaposi, diminuíram a incidência em doentes com HIV, a incidência de outras tem vindo a aumentar mesmo com ART prolongada, quando comparado com a era pré-ART.

Muitos são os estudos que se têm vindo a desenvolver ao longo dos tempos, com o objetivo de estudar a contribuição da ART e de que forma esta pode estar associada ao aumento da incidência de cancro.

Neste trabalho, procurou reunir-se informação sobre a terapêutica de HIV atualmente instituída, os tipos de cancros que podem estar associados a indivíduos infetados com HIV e de que forma a terapêutica antirretrovírica afeta a incidência destes.

**Palavras-chave:** Vírus da imunodeficiência humana (HIV); Terapêutica Antirretrovírica (ART); Cancro; Cancros definidores de SIDA; Cancros não definidores de SIDA.

## **Abstract**

Although the emergence of antiretroviral therapy for individuals infected with the human immunodeficiency virus has been contributed for the prevention of acquired immunodeficiency syndrome, controlling the viral load and allowing a longer life expectancy, these advent did not eradicate the infections and other associated diseases, such as cancer.

Some cancers like Kaposi's Sarcoma have decreased the incidence in HIV patients while others incidences have been mounting even with prolonged ART when compared to pre-ART period.

There are many studies, which have been developed over the years with goal to study the contribution of ART and how it could be associated to the progression of cancer incidence.

In this project, I sought to gather some information about HIV therapy instituted nowadays, such as cancer types who might be associated with HIV patients and how the antiretroviral therapy could affects the incidence their incidence.

**Keywords:** Human immunodeficiency virus (HIV); Antiretroviral Therapy (ART); Cancer; AIDS defining cancers; Non-AIDS defining cancers

## **Agradecimentos**

Chegando ao final de mais uma etapa, gostava de agradecer a todos aqueles que de alguma forma, me acompanharam, ajudaram e marcaram durante todo o meu percurso académico.

Em primeiro lugar, tenho que agradecer à minha orientadora – Prof. Doutora Quirina Santos Costa – por ter aceite o desafio que lhe apresentei e por se ter mostrado sempre disponível e preocupada com o trabalho.

Aos meus pais, um obrigada nunca chegará para todo o apoio incondicional, por todas as vezes que estive ausente nas vidas deles, por terem sido os pais compreensivos que precisava. Obrigada por nunca me terem deixado desistir e por terem sido o meu motor quando as forças me faltavam.

À minha irmã Patrícia, por todas as mensagens em momentos complicados, por toda a alegria contagiante e por ser a companheira que sei que estive lá sempre para mim.

Não poderia deixar de fazer um agradecimento a todos os amigos que de uma certa forma me acompanharam durante este percurso. Sem eles, o percurso teria sido mais difícil.

Por fim, ao meu namorado, Gonçalo, obrigada por ser o namorado, amigo, pilar e abrigo, alguém que jamais imaginava pedir durante todos os momentos da vida.

## Lista de Abreviaturas

ABV	Abacavir
ADCs	Cancros definidores de SIDA, do inglês <i>AIDS-Defining Cancers</i>
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ART	Terapêutica Antirretrovírica, do inglês <i>Antirretroviral Therapy</i>
ATV	Atazanavir
BIC	Bictegravir
CDC	Centro de Controlo e Prevenção de Doenças, do inglês <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
COBI	Cobicistate
CRFs	Formas Recombinantes Circulares, do inglês <i>Circulating Recombinant Forms</i>
DGS	Direção Geral de Saúde
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EBV	Vírus <i>Epstein-Barr</i> , do inglês <i>Epstein-Barr Virus</i>
EVG	Elvitegravir
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
GALT	Tecido Linfóide associado ao Intestino, do inglês <i>GUT – Associated Lymphoid Tissue</i>



HBV	Vírus da Hepatite B, do inglês <i>Hepatitis B Virus</i>
HCC	Carcinoma Hepatocelular, do inglês <i>Hepatocellular Carcinoma</i>
HCV	Vírus da Hepatite C, do inglês <i>Hepatitis C Virus</i>
HHV-8	Vírus do Herpes Humano 8, do inglês <i>Human Herpesvirus 8</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana, do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HL	Linfoma de Hodgkin, do inglês <i>Hodgkin Lymphoma</i>
HPV	Papilomavírus Humano, do inglês <i>Human Papillomavirus</i>
IDV	Indinavir
INSTI	<i>Integrase Stand Transfer Inhibitors</i>
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
MMWR	Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade, do inglês <i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i>
MSM	Homens que têm relações sexuais com outros homens, do inglês, <i>Men who have Sex with Men</i>
NADCs	Cancros não definidores de SIDA, do inglês <i>Non-AIDS-Defining Cancers</i>
NFV	Nelfinavir
NHL	Linfoma de não Hodgkin
NK	<i>Natural Killer</i>
NNRTIs	Inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleósidos, do inglês <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>
NRTIs	Inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos, do inglês <i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>
PIs	Inibidores da Protease, do inglês <i>Protease Inhibitors</i>
RAL	Raltegravir

RTV	Ritonavir
SIV	Vírus da Imunodeficiência Símia, do inglês <i>Simian Immunodeficiency Virus</i>
SIV <sub>CPZ</sub>	Vírus da Imunodeficiência Símia de Chimpanzés, do inglês <i>Simian Immunodeficiency Virus from Chimpanzees</i>
SIV <sub>MF</sub>	Vírus da Imunodeficiência Símia, do inglês <i>Simian Immunodeficiency Virus from Sooty Mangabeys</i>
SK	Sarcoma de Kaposi
SQV	Saquinavir
TPV	Tipranavir
TR	Transcriptase Reversa
T20	Enfuvirtida
URF	Forma Recombinante Única, do inglês <i>Unique Recombinant Form</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
3TC	Lamivudina

## Índice Geral

Resumo .....	3
Abstract.....	4
Agradecimentos.....	5
Lista de Abreviaturas.....	6
Índice Geral.....	9
Índice de Figuras .....	11
Índice de Tabelas.....	12
1 Introdução .....	13
2 Método de Pesquisa .....	15
3 Vírus da Imunodeficiência Humana: um breve contexto.....	16
3.1 HIV-1 .....	17
3.2 HIV-2 .....	17
3.3 Epidemiologia.....	17
3.4 Fisiopatologia .....	19
3.5 Evolução do HIV .....	21
4 Terapêutica Antirretrovírica.....	23
4.1 Inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos .....	24
4.2 Inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleósidos.....	25
4.3 <i>Integrase Stand Transfer Inhibitors</i> .....	25
4.4 Inibidores da protease .....	26
4.5 Inibidores de entrada.....	26
4.5.1 Inibidores do recetor CD4.....	27
4.5.2 Antagonistas dos correcetores CCR5 e CXCR4.....	27
4.5.3 Inibidor de fusão.....	28
4.6 Fármacos potenciadores .....	28
5 Cancro e a Terapêutica Antirretrovírica.....	29
5.1 Cancros definidores de SIDA .....	31
5.1.1 Sarcoma de Kaposi .....	31

5.1.2	Linfoma de não Hodgkin .....	31
5.2	Cancros não definidores de SIDA.....	32
5.2.1	Linfoma de Hodgkin.....	32
5.2.2	Cancro do Pulmão .....	33
5.2.3	Carcinoma Hepatocelular.....	33
5.2.4	Cancro Anal .....	34
6	Conclusão .....	35
	Referências Bibliográficas .....	36

## Índice de Figuras

Figura 1 – Estimativa de linha de tempo de evolução global e disseminação de tipos, grupos e subtipos de HIV.....	18
Figura 2 – Carga viral por mL de plasma e contagem de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> ao longo do tempo depois da exposição ao Vírus da Imunodeficiência Humana.....	19
Figura 3 – Fases de infeção depois da exposição ao HIV. ....	20
Figura 4 - Percentagem de pessoas com HIV que receberam terapêutica antirretrovirica, 2017. ....	23
Figura 5 – Ciclo de vida do HIV e as classes de ART que interferem em locais específicos do ciclo.....	24
Figura 6 – Mecanismo provável para o desenvolvimento de cancro em indivíduos com HIV/AIDS.....	30

## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Cancros associados a AIDS: classificação clínica e incidência.....	29
---	----

# 1 Introdução

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) constitui, a nível mundial, um grande problema de saúde pública. Isto deve-se principalmente à sua transmissibilidade e à sua capacidade de tornar o indivíduo susceptível a outras infeções, levando progressivamente à morte. (1)

A história da epidemia da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) começou quando, em 1981, investigadores do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) fizeram uma publicação do Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade (MMWR), onde foram descritos casos de uma infeção pulmonar rara por *Pneumocystis carinii* em jovens homossexuais do sexo masculino. Adicionalmente, o termo SIDA é utilizado pela primeira vez para descrever um conjunto de dados clínicos até então não caracterizados. (1) No último estudo epidemiológico, publicado pela UNAIDS, existem cerca de 36,9 milhões (32,7 milhões – 44,0 milhões) de indivíduos infetados com HIV em 2018 e vários têm sido os estudos feitos para tentar combater a infeção que mais marcou este século. (1,2)

Desde o primeiro fármaco aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1987 para o tratamento do HIV – zidovudina – que a Terapêutica Antirretrovírica (ART) tem evoluído significativamente. Os primeiros regimes terapêuticos que surgiram eram complexos e a adesão tornou-se uma barreira significativa para o sucesso do tratamento.

O elevado número de tomas diárias de comprimidos, os esquemas complexos, os regimes alimentares rígidos, os elevados níveis de toxicidade e as interações medicamentosas, levaram a falhas no tratamento por não cumprimento da posologia e, consequentemente, ao desenvolvimento de um vírus altamente resistente. (3) A adesão à terapêutica é fundamental para o sucesso da ART. Nos últimos 30 anos, surgiram mais de 25 fármacos que, embora ainda não tenham erradicado a infeção, permitiram

controlar a carga viral, melhorar a função imunológica que se encontra comprometida nestes indivíduos, melhorar a qualidade de vida e a adesão à terapêutica. (3)

Atualmente, a ART combinada, tem a capacidade de reduzir a carga viral plasmática do HIV abaixo dos limites de detecção dos ensaios clínicos mais sensíveis (50 cópias de RNA/mL), resultando numa reconstituição significativa do sistema imunitário e consequentemente numa menor predisposição a infeções oportunistas. (4) Com o início da ART, no primeiro ano, o risco de susceptibilidade a novas infeções oportunistas desceu 2% (5), mas os níveis de incidência de cancro não são tão lineares.

Este tema continua a ser deveras controverso: desde cedo que se associa determinados tipos de cancros a indivíduos infetados pelo HIV mas, nos últimos anos, vários estudos têm mostrado uma relação entre o uso de ART e a diminuição ou aumento de determinados tipos de cancros. (6–8)

Com o uso prolongado de ART, os cancros definidores de SIDA (ADCs) – Sarcoma de Kaposi (SK), Linfoma de não Hodgkin (NHL), cancro cervical – diminuíram a sua incidência. Contudo, a mortalidade por infeções que não estão associadas a SIDA, tem vindo a aumentar nos indivíduos infetados com HIV. Os chamados cancros não definidores de SIDA (NADCs), que incluem o cancro do pulmão, fígado, rim, ânus, cabeça, pescoço e pele, bem como o Linfoma de Hodgkin (HL), sofreram um aumento da incidência. (9)



## 2 Método de Pesquisa

Para a realização da presente monografia, tendo em conta o propósito da mesma e a sua integração numa área de aprendizagem científica, utilizei motores de busca que permitiram o acesso a artigos científicos, de revisão, publicações científicas e alguns documentos que me forneceram informação útil e fidedigna, tal como o PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>); o *Centers for Disease Control and Prevention* ([www.cdc.com](http://www.cdc.com)); a Direção Geral de Saúde (DGS) ([www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)); a *World Health Organization* (WHO) (<https://www.who.int>) e *Current opinion in HIV and AIDS* (<https://journals.lww.com/co-hivandaids/pages/default.aspx>). Toda a informação recolhida, foi publicada no período compreendido entre 1993 e 2019.

Nos motores de busca referidos foram utilizei as palavras-chave HIV, ART, cancro, cancros definidores de SIDA e cancros não definidores de SIDA, bem como palavras mais específicas, ligadas às diferentes áreas abordadas durante a monografia.

Esta pesquisa foi realizada no período compreendido entre o dia 1 de Fevereiro de 2019 e o dia 15 de Agosto de 2019.

Por fim, também recorri a alguma pesquisa de campo, onde falei diretamente com alguns profissionais de saúde do Hospital de Vila Franca de Xira.

Esta monografia está de acordo com o disposto no regulamento interno de elaboração e apresentação de Monografias do MICEF 2019 – Regulamento do Estágio Curricular do Curso de Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas (Diário da República, 2ª série, de 18 de dezembro, regulamento n. 856/2006, regulamentado pela Diretiva 2013/55/EU).

### 3 Vírus da Imunodeficiência Humana: um breve contexto

O Vírus da Imunodeficiência Humana é um Lentivírus pertencente à família *Retroviridae*, subfamília *Ortopenirinae*. (10) O principal alvo do HIV é o sistema imunitário, principalmente os linfócitos T CD4<sup>+</sup>. Muito sucintamente, a infeção por HIV evolui de forma gradual e silenciosa. (11) Depois da infeção aguda (inicial), ocorre uma replicação viral intensiva e disseminação para os tecidos linfóides; num período assintomático, atualmente designado “crónico”, ocorre uma ativação imunitária sustentada com elevada replicação viral. Numa fase mais avançada, e pela presença de infeções oportunistas e/ou cancros ocorre uma depleção acentuada dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> culminando na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. (11)

Com base nas características genéticas e diferenças nos antígenos virais, o HIV é classificado nos tipos 1(HIV-1) e 2 (HIV-2). (10) Está descrito que, tanto o HIV-1 como o HIV-2 são zoonoses. (12) A análise filogenética, indica que ambos tiveram origem em múltiplas transmissões interespecie de espécies símias, que deram origem aos dois tipos geneticamente distintos de HIV na população humana: HIV-1 intimamente relacionado com o Vírus da Imunodeficiência Símia (SIV) de chimpanzés *Pan troglodytes troglodytes* (SIV<sub>CPZ</sub>) e HIV-2, intimamente relacionado a SIV de *Sooty Mangabeys* *Cercocebus atys* (SIV<sub>SM</sub>). (13,14)

Desde o início da identificação da epidemia do HIV nos anos 90, que se tenta controlar a transmissão. Atualmente, está descrito que o HIV pode transmitir-se por exposição percutânea a sangue infetado, contacto sexual, por transmissão vertical de (par mãe-filho), utilização múltipla por inúmeros parceiros de agulhas infetadas e transfusões de sangue com hemoderivados infetados. (15)

Segundo o estudo feito por *Patel P. et al.*, o risco de infeção por HIV varia muito, dependendo do tipo de exposição ou comportamento. Avaliando o risco de

transmissão por 10.000 exposições, as vias de: transfusão de sangue, transmissão vertical e a penetração anal receptiva, são as que apresentam maior risco de infeção por HIV. (16)

### 3.1 HIV-1

O HIV-1 apresenta uma elevada variedade genética e é o tipo mais predominante em todo o mundo, sendo responsável pela maioria das infeções. (10,11) O HIV-1 é classificado nos grupos M (*main*), N (*new*), O (*outlier*) e P. (10,11) Os subtipos do grupo M (A-D, F, H, J e K) apresentam uma maior prevalência em todo o mundo, enquanto que o subtipo N é reportado apenas em *Cameroon*. (10,11,13)

### 3.2 HIV-2

O HIV-2 tem uma menor prevalência que o HIV-1 e afeta principalmente o Sul de África, com maior incidência na Guiné-Bissau e Senegal, Índia, Brasil e pode ser dividido em dois subtipos: A e B que são considerados subtipos epidémicos e C-H que são considerados subtipos não-epidémicos. (10,11,13) O subtipo A está presente na região subsariana enquanto que o grupo B é mais comum na Costa do Marfim. (11)

Vários estudos apontam as menores cargas virais de HIV-2 e, consequentemente, a menor transmissibilidade como causa da diferença epidemiológica global entre o HIV-1 e o HIV-2. (17)

### 3.3 Epidemiologia

De acordo os autores consultados, a transmissão e propagação teve início no séc. XX e cada grupo teve uma difusão diferente ao longo dos anos. (14) A transmissão zoonótica do SIV<sub>CPZ</sub> de chimpanzés, ocorreu para o grupo M e O do HIV-1 por volta de 1920 e para o grupo N por volta de 1960 na África Central Ocidental. Por volta dos anos 40, o HIV-2 foi transmitido para o humano na zona da África Ocidental. (13,14)

Os estudos de Formas Recombinantes Circulares (CRFs) sugerem que o HIV-1 foi transportado até ao Haiti perto de 1966 e chegou à América do Norte aproximadamente dois anos depois (figura 1). (14,18) Enquanto inicialmente o HIV-1

se espalhou globalmente, o HIV-2 permaneceu restrito à África Ocidental, aparecendo apenas em meados da década de 1960 em Portugal e França, mantendo uma disseminação pequena, especialmente na Europa, América do Sul e Ásia (figura 1). (14,17)

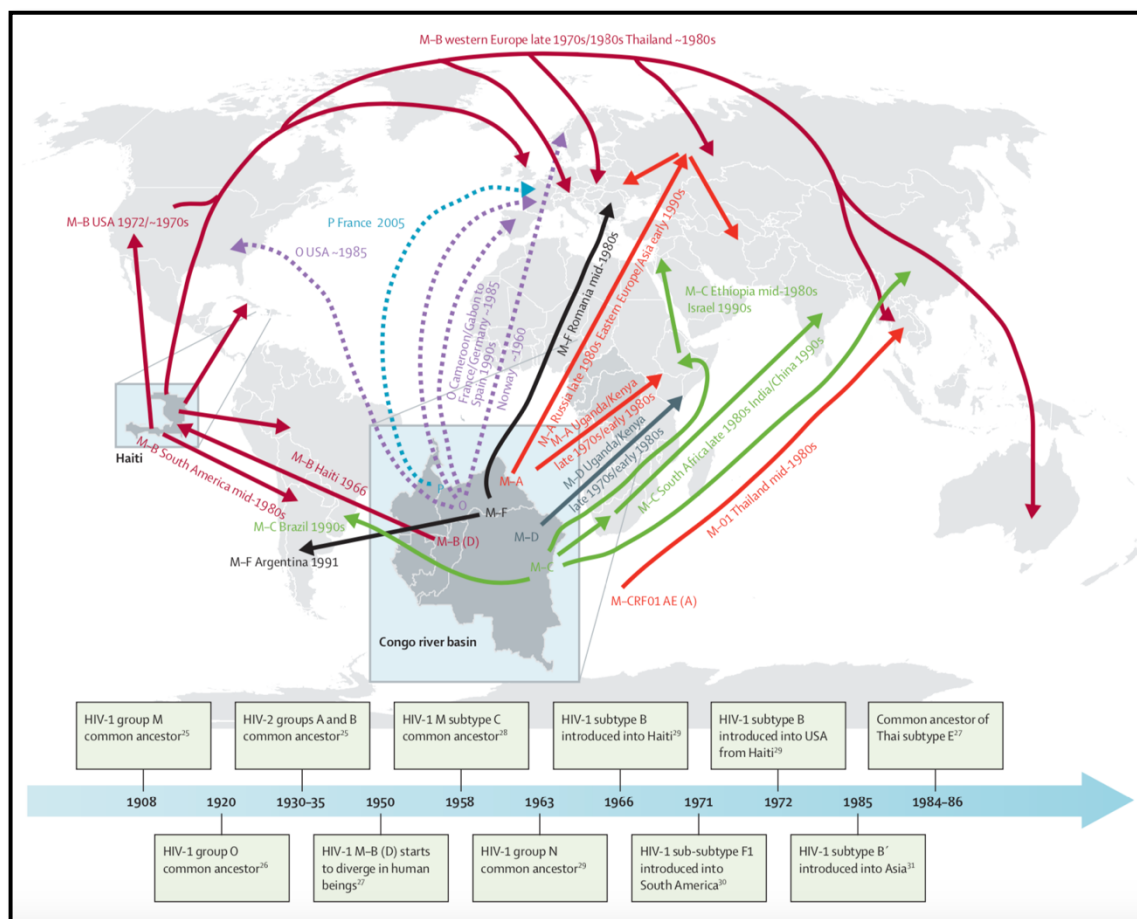


Figura 1 – Estimativa de linha de tempo de evolução global e disseminação de tipos, grupos e subtipos de HIV. Adaptado de (14)

Embora o número de indivíduos infetados tenha aumentado desde o primeiro isolamento do HIV (2), calcula-se que a partir de 1999 o número de novas infeções tem diminuído continuamente. Enquanto que em 1997, os dados apontam para 2,9 milhões (2,3 milhões – 3,8 milhões) de novos infetados, em 2018, cerca de 1,7 milhões (1,1 milhões – 2,4 milhões) de indivíduos foram infetados com HIV. (2)

Os dados estatísticos, indicam que cerca de três quartos dos indivíduos infetados com HIV vivem nas regiões de África Subsariana e cerca de dois terços das novas infeções relatadas, tiveram origem nessa região. (2)

### 3.4 Fisiopatologia

Embora tenha existido uma extensa pesquisa nas últimas três décadas sobre os mecanismos de ação e a relação com o hospedeiro, este vírus continua a ser um dos mais estudados. Não obstante, ainda não se tem o conhecimento total sobre o seu modo de ação. (19)

Desde cedo se sabe que o alvo principal do HIV são os linfócitos T CD4<sup>+</sup> e que muitos são os fatores que determinam a variabilidade no resultado desta depleção. O tropismo celular que define o fenótipo viral, os receptores e os coreceptores, entre outros, são os que determinam a entrada viral em vários tipos de células, e são designados como sendo os principais fatores que influenciam a patogénese do HIV. (19,20)

Tal como já foi mencionado, a infeção por HIV é caracterizada por três fases distintas: uma **fase aguda** onde ocorre uma intensa replicação viral e disseminação pelos tecidos linfoides; uma **fase assintomática**, de ativação imunológica sustentada e contínua replicação viral; e uma **fase sintomática** (SIDA) de depleção acentuada de linfócitos T CD4<sup>+</sup> com origem numa infeção oportunista (Figura 2). (11)

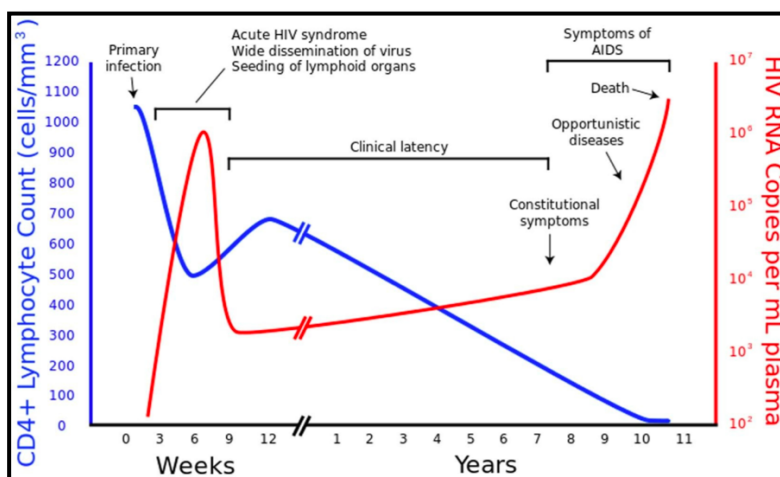


Figura 2 – Carga viral por mL de plasma e contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> ao longo do tempo depois da exposição ao Vírus da Imunodeficiência Humana. Adaptado de (11)

Devido à dificuldade de identificar indivíduos infetados logo após a exposição, pouco se sabe sobre os primeiros eventos de transmissão do HIV, designado de período de eclipse. (19,21) Um dos estudos a examinar os primeiros eventos de transmissão sexual no modelo SIV, refere que os principais alvos de replicação viral, são os linfócitos T CD4<sup>+</sup> os quais são ativados na mucosa genital, na primeira semana após a

exposição (figura 3). (22) Com base em estudos de infecção por SIV em macacos (23,24), a migração dos vírus ocorre através dos nódulos linfáticos para o tecido linfoide associado ao intestino (GALT), onde induz uma depleção maciça de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, tal como se pensa acontecer no humano.

Outros estudos mencionam a influencia dos corretores CCR5 dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> na progressão da infecção na fase inicial. (25, 26) Embora o processo pelo qual o vírus penetra as mucosas seja difícil de ser estudado *in vivo* e em modelos animais, novos estudos com células de *Langerhans*, com células dendríticas ou com macrófagos, demonstraram que a progressão da infecção ocorre após a formação de um conjugado do vírus com linfócitos T CD4<sup>+</sup> (figura 3). (27) Além disso, um outro estudo refere que a primeira fonte de replicação intensiva do vírus, ocorre no GALT, havendo uma depleção maciça de linfócitos T CD4<sup>+</sup> com o recetor CCR5. (23)

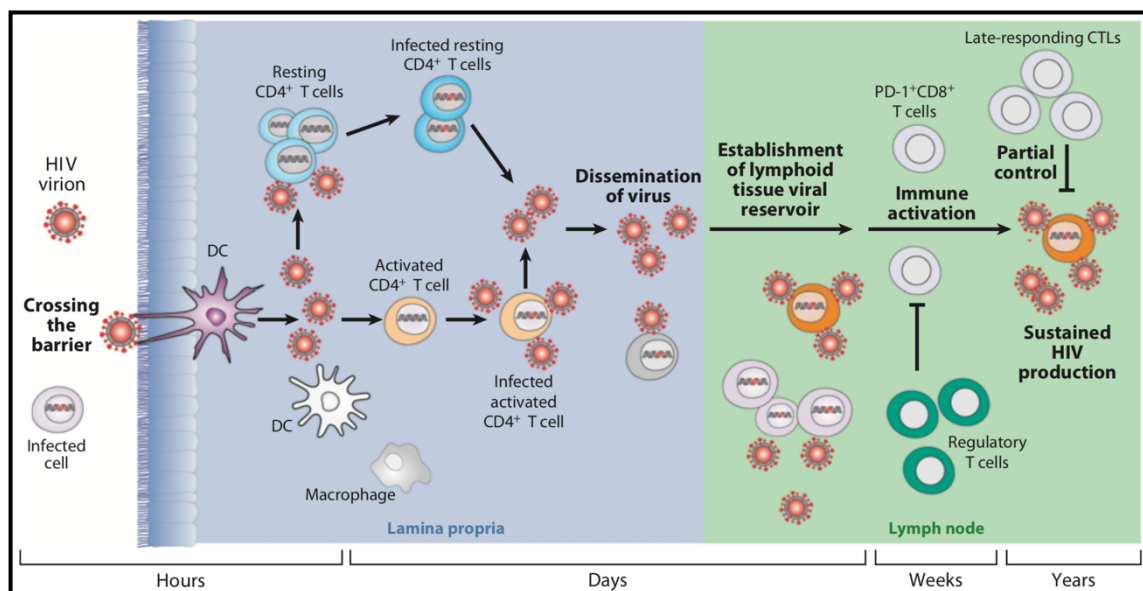


Figura 3 – Fases de infecção depois da exposição ao vírus da imunodeficiência humana. Adaptado de (21)

Aproximadamente 12 semanas após a transmissão, começam a ser produzidos anticorpos. No entanto, esta resposta parece ser pouco eficaz e demasiado tardia, uma vez que o vírus se adapta muito rapidamente, alterando o seu fenótipo e tornando-se resistente à neutralização pelos anticorpos. (28) Mas, durante a fase aguda desta infecção, ocorre uma diminuição acentuada da carga viral. Existem evidências, ainda que circunstanciais, de que as respostas dos linfócitos T CD8<sup>+</sup> específicos para o HIV, contribuem para esse declínio observado durante a fase aguda da infecção. (29)

Sem a ART, a progressiva diminuição de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e o aumento da imunodeficiência contribui para o aparecimento de infeções oportunistas, características da evolução da infeção para SIDA, que pode culminar na morte do hospedeiro. Um das indicações de SIDA, é quando a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, é inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>. (11)

Com a crescente utilização da ART, houve uma redução significativa do número de indivíduos que progridem para SIDA e, com a posterior associação a infeções oportunistas que definem SIDA. No entanto, as consequências patogénicas do HIV a longo prazo, persistem na maioria dos indivíduos infetados que recebem ART prolongada, embora os efeitos sejam, em grande parte, muito menos graves do que os que surgem em indivíduos não tratados. Alguns desses efeitos podem surgir da recuperação imunológica incompleta, que se manifesta por: contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> persistentemente baixas e, que podem estar associados à supressão incompleta pela ART conduzindo a baixos níveis de disseminação do vírus. (11)

### **3.5 Evolução do HIV**

Um dos maiores obstáculos à ART e à criação da vacina contra o HIV, é a grande capacidade de evolução viral; o que também contribui para a incapacidade do hospedeiro de controlar e eliminar totalmente este vírus. (30)

O HIV evolui de forma extremamente rápida, exibindo uma das taxas de mutação biológicas mais elevada, atualmente conhecida pelo circuito de investigação científico. A taxa de substituição de nucleótidos no genoma do DNA proviral pode ser tão alta quanto  $4,1 \times 10^{-3}$  ( $2,4 \times 10^{-3} - 5,8 \times 10^{-3}$ ) substituições por local por ano. (30)

A elevada taxa de evolução do HIV, pode ser atribuída a dois fatores principais: (1) a erros da Transcriptase Reversa (TR), que desempenha um papel importante na replicação viral que, com período assintomático de cerca de décadas em indivíduos não tratados, aumenta o grau de diversidade viral dentro do hospedeiro (31); (2) à recombinação de um ou mais vírus numa Forma Recombinante Única (URF), que pode ocorrer entre vírus altamente divergentes, intimamente relacionados ou mesmo idênticos dentro de um hospedeiro. (32)

O último estudo publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre a resistência do HIV provocada pelas sucessivas evoluções conclui que, em pelo menos 12 países africanos, asiáticos e americanos, este vírus apresenta níveis preocupantes de resistência ao efavirenz (EFV) e à nevirapina (NVP), uns dos fármacos atualmente utilizados para controlar a infeção. (33)



## 4 Terapêutica Antirretrovírica

Como é possível perceber no terceiro capítulo, a infeção pelo HIV tem uma patogénese muito complexa e varia substancialmente entre os hospedeiros humanos, dificultando a escolha das opções de tratamento disponíveis para a infeção.

Atualmente, o controlo da infeção pelo HIV é feito através do uso de diferentes combinações de medicamentos disponíveis. Este método de tratamento é conhecido como ART. A ART padrão, é composta por dois ou mais medicamentos (denominado de terapêutica antirretrovírica combinada). (34)

A ART eficaz, geralmente, ajuda a controlar a replicação do HIV em indivíduos infetados e aumenta a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, prolongando a fase assintomática da infeção e retardando a progressão da doença, tal como, a reduzir o risco de transmissão. A figura 4 mostra a percentagem de infetados por HIV, que receberam terapêutica antirretrovírica em 2017. (34)

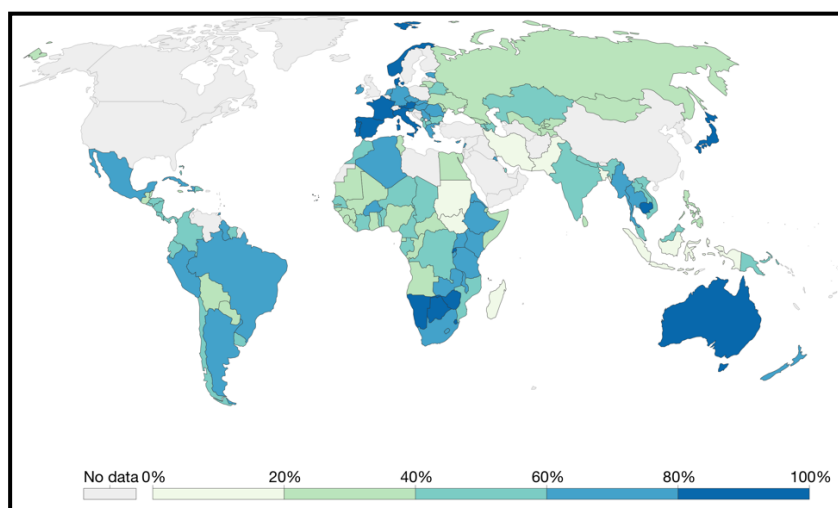


Figura 4 - Percentagem de pessoas com HIV que receberam terapêutica antirretrovírica, 2017. Adaptado de <https://ourworldindata.org/hiv-aids>

Existem cinco classes principais de fármacos que atuam em diferentes fases do ciclo do HIV-1 (figura 5): (1) **Inibidores de entrada**, que interferem na entrada do

vírus nos linfócitos T CD4<sup>+</sup>, através da ligação aos recetores CD4<sup>+</sup> e OA correcetores e, fusão da membrana; (2) **Inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos** (NRTIs), que inibem a replicação viral pela terminação da cadeia após serem incorporados no DNA em crescimento pela transcriptase reversa do HIV; (3) **Inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleósidos** (NNRTIs), que possuem um mecanismo semelhante aos NRTIs, mas um local de ligação diferente; (4) **Integrase Strand Transfer Inhibitors** (INSTIs), que impedem a inserção do DNA viral no genoma da célula hospedeira; (5) **Inibidores da protease** (PIs), que inibem a enzima protease fundamental para o desenvolvimento das novas partículas virais. (1)

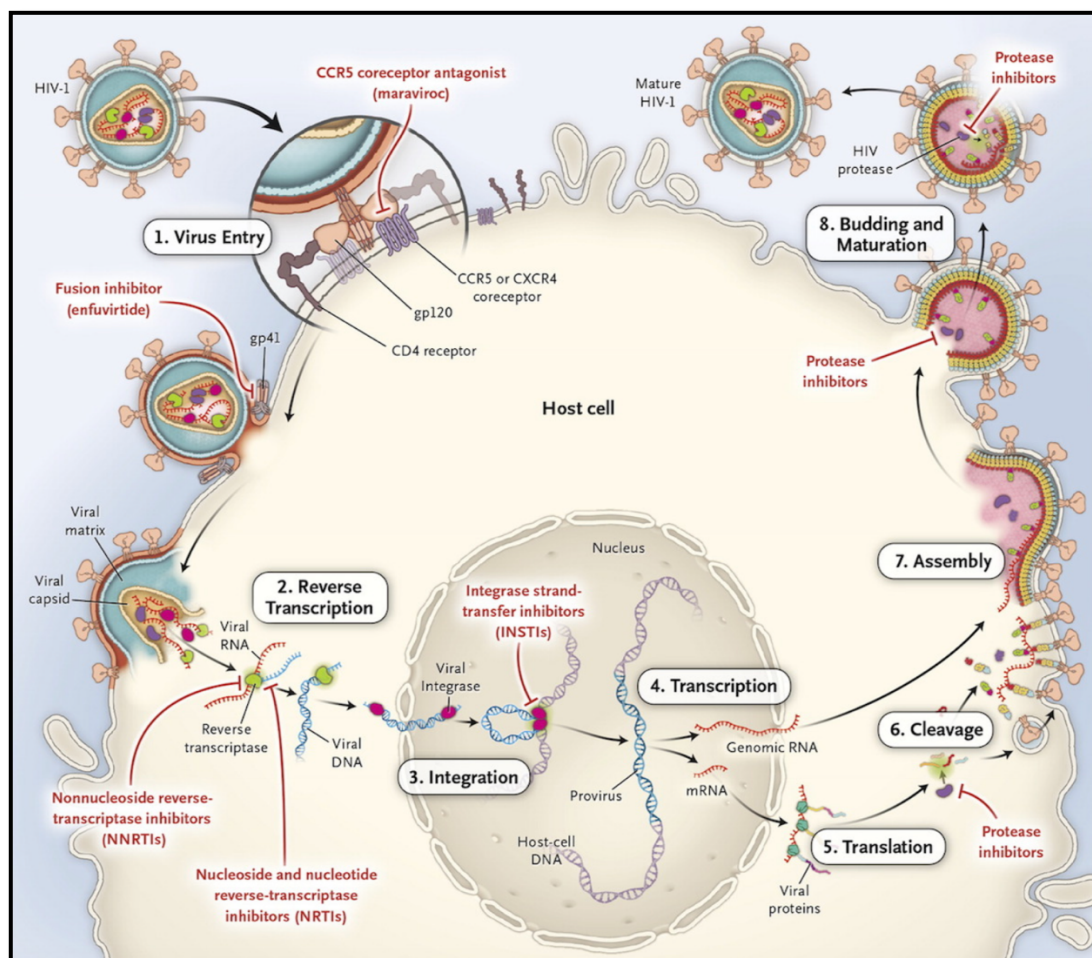


Figura 5 – Ciclo de vida do HIV e as classes de ART que interferem em locais específicos do ciclo. Adaptado de (35)

#### 4.1 Inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleósidos

Os NRTIs são fármacos não funcionais até que os compostos sejam fosforilados intracelularmente na sua forma ativa di- ou tri-fosfato. Estes metabolitos inibem a ação enzimática da TR do HIV competindo com o substrato natural do vírus, por serem

análogos dos nucleósidos. A TR deixa assim de conseguir realizar a conversão do RNA viral em DNA de dupla cadeia. (36) No entanto, a eficácia dos NRTIs depende diretamente do transporte e do metabolismo dos seus derivados ativos. (36)

Segundo a norma da DGS de 2017, os NRTIs são utilizados em terapêuticas combinadas de dois NRTIs juntamente com um terceiro ou quarto fármaco, que pode ser um NNRTI, um IP, um INSTI ou um antagonista do correceptor CCR5. (37) Atualmente, os fármacos mais utilizados são o abacavir (ABV) e o tenofovir, ambos em associação com emtricitabina (FTC) ou lamivudina (3TC) e dolutegravir (DTG). (37,38)

## 4.2 Inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleósidos

Os NNRTIs, ao contrário dos NRTIs, não requerem fosforilação intracelular para exercerem a sua função farmacológica. (39) Os NNRTIs, são inibidores não competitivos da TR que, alterando a conformação da enzima, diminuem a sua ação. (39)

Este grupo de fármacos, não é eficaz contra o grupo O do HIV-1, o HIV-2 ou SIV. (40,41) Estudos provam que a resistência intrínseca do HIV-2 está relacionada com o facto de, embora a TR do HIV-2 tenha uma cadeia semelhante à TR do HIV-1, esta possui diferentes estruturas dentro do *pocket* do NNRTI, que destabiliza a ligação em determinadas posições, fazendo com que os regimes baseados em NNRTIs não sejam recomendados para o tratamento do HIV-2. (41)

Atualmente, são aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) cinco NNRTIs (nevirapina, NVP; delavirdina, DLV; efavirenz, EFV; etravirina, ETR; rilpivirina, RPV). Todos eles, com a exceção do DLV, todos foram aprovados pela União Europeia. (37,38)

## 4.3 *Integrase Stand Transfer Inhibitors*

Quase duas décadas depois da introdução de novos fármacos, como os PIs e os NNRTIs, surgiu uma nova classe de fármacos com um mecanismo de ação diferente, os INSTIs. Este grupo de fármacos, impede a enzima integrase de catalisar a formação de ligações covalentes entre a célula hospedeira e o DNA viral, o que impede a integração do DNA viral no do hospedeiro. (42) Atualmente, existem quatro INSTIs aprovados:

raltegravir, (RAL), elvitegravir (EVG), dolutegravir (DTG) e bictegravir (BIC), sendo o último apenas aprovado em 2018. (38)

Os INSTIs são geralmente bem tolerados e são recomendados para indivíduos *naïves* em associação com dois fármacos NRTIs, como tratamento de primeira linha. (37,38) Entre os INSTIs, apenas o EVG é metabolizado principalmente pelo sistema CYP3A4 e tem uma potencial interação com outros fármacos que usem a mesma via metabólica. (38)

#### 4.4 Inibidores da protease

Os PIs têm a sua ação farmacológica no final do ciclo de replicação do HIV por ligação às proteases do HIV, levando ao bloqueio das atividades proteolíticas da enzima, resultando na incapacidade de formação de partículas virais maduras. (43) Atualmente, estão aprovados nove PIs: ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (LPV), fosamprenavir (FPV), tipranavir (TPV), atazanavir (ATV), darunavir (DRV), indinavir (IDV) e nelfinavir (NFV). Em indivíduos *naïves*, é recomendado em algumas terapêuticas um PI potenciado com RTV em associação com dois NRTIs. (37,38)

Devido ao aparecimento de efeitos adversos, tais como a lipodistrofia, que se manifesta por lipotrofia e/ou acumulação de lípidos no tronco, o uso de PIs como parte da ART combinada, diminuiu significativamente. Outra toxicidade apresentada por um dos fármacos deste grupo, o IDV (44), é a alta incidência de cristalização nos túbulos renais e nefrolitíase, além de hiperbilirrubinemia não conjugada e nefrolitíase com o uso de ATV. (45)

#### 4.5 Inibidores de entrada

A entrada do vírus nas células hospedeiras, é um processo complexo que envolve pelo menos três etapas: (1) ligação ao recetor CD4; (2) ligação aos corretores e (3) processo de fusão. Esta entrada é mediada por glicoproteínas do invólucro que são compostas por glicoproteínas de superfície (gp120, SU) e proteínas transmembranares (TM, gp41). (46)

#### 4.5.1 Inibidores do recetor CD4

A glicoproteína 120 (gp120) é a responsável pela ligação aos recetores da célula hospedeira. Num primeiro passo, a gp120 liga-se de forma não específica às células alvo, seguindo-se uma ligação específica da gp120 ao recetor CD4 da membrana celular. (47)

Os **inibidores da fixação ao recetor CD4**, impedem a adsorção e as ligações menos específicas entre o vírus e a membrana celular, antes que a ligação da gp120 ao recetor CD4 ocorra de forma firme. (48)

Os **inibidores da ligação gp120-recetor CD4**, são moléculas que inibem a ligação dos dois recetores através de diferentes modos de ação, incluindo a inibição da ligação ao gp120 ou ao recetor CD4 e a prevenção do rearranjo conformacional necessário.

#### 4.5.2 Antagonistas dos corretores CCR5 e CXCR4

Após a descoberta da ligação do HIV ao recetor dos linfócitos CD4<sup>+</sup>, constatou-se que a ligação ao recetor CD4 era necessária, mas não suficiente. Após a ligação da gp120 ao recetor CD4, existe uma mudança conformacional na molécula viral, que deixa disponível um local de ligação de alta afinidade para os corretores presentes na célula hospedeira: o CCR5 e o CXCR4. (49)

Os **antagonistas do corretor CCR5**, ligam-se ao corretor e induzem uma mudança conformacional de forma a que a parte do vírus responsável pela ligação, o *loop* V3 da gp120 viral, seja incapaz de reconhecer e de se ligar. Desta forma, os antagonistas do corretor CCR5, atuam como inibidores alostéricos e não competitivos do recetor. (50)

Atualmente, existem vários fármacos antagonistas do corretor CCR5 que foram desenvolvidos, embora apenas um seja atualmente aprovado pela FDA para o tratamento da infeção por HIV. O Maraviroc (MVC) foi inicialmente aprovado pela FDA em 2007 para indivíduos com falha virológica, devido a resistência a outras classes de ART e, posteriormente, para o tratamento de indivíduos *naïves*. (38)

#### **4.5.3 Inibidor de fusão**

Depois da ligação da gp120 ao recetor CD4 e aos corretores, ocorre uma nova alteração conformacional na gp120, que permite que a gp41 se reoriente de forma a que a possa ser mais tarde inserida na membrana celular. As alterações conformacionais dentro da gp41 necessárias para a fusão da membrana, podem ser bloqueadas pelos inibidores de fusão. (51,52)

A enfuvirtida (T20), é um péptido baseado na sequência gp41 e é o único inibidor de fusão aprovado. Este fármaco impede a fusão da membrana, ligando-se competitivamente à gp41, bloqueando a formação da estrutura pós-fusão. (51,52)

A T20 apresenta um tempo de meia-vida curto, elevada toxicidade e está disponível apenas em formulação injetável subcutânea. Quase todos os indivíduos apresentam algum grau de reação no local da injeção, manifestando alguma dor, eritema, endurecimento da zona, nódulos e equimoses. (51,52)

#### **4.6 Fármacos potenciadores**

Os fármacos potenciadores, são um grupo farmacológico que, embora possam não apresentar ação antirretrovírica direta, têm como função aumentar as concentrações plasmáticas de outros grupos farmacológicos, como os PIs. (53,54) Atualmente, os fármacos potenciadores utilizados na ART combinada são o ritonavir e o cobicistate (COBI). (53)

Os PIs e alguns NNRTIs, são metabolizados pela isoenzima CYP3A, fazendo com que as suas concentrações plasmáticas sejam baixas. Com a co-administração do ritonavir, que inibe a ação da isoenzima CYP3A, as concentrações dos fármacos aumentam, potenciando a terapêutica. No entanto, a co-administração do ritonavir apresenta alguns problemas. Este fármaco é capaz de inibir e induzir outras subfamílias do CYP, como por exemplo, o CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, entre outros; sendo assim responsável por um grande número de interações medicamentosas. (4,53)

O cobicistate, ao contrário do RTV, não apresenta atividade antirretrovírica direta, mas o efeito inibitório sobre a isoenzima CYP, é semelhante ao RTV. O COBI é mais específico para o CYP3A do que o RTV e também é co-administrado com outros fármacos para aumentar as suas concentrações. (53,54)

## 5 Cancro e a Terapêutica Antirretrovírica

O cancro é a principal causa de morte em indivíduos infetados com HIV, com acesso à terapêutica antirretrovírica continuada. (55)

A maioria dos cancros que afetam os indivíduos infetados com HIV, são aqueles estabelecidos como definidores de SIDA: sarcoma de Kaposi, linfoma de Não Hodgkin e cancro cervical invasivo. (6–9) A presença de alguns destes cancros em indivíduos infetados, são indicadores da progressão para SIDA. (56) No entanto, existem outros tipos de cancros que parecem ser mais comuns, quando comparado com a população em geral. Embora não sejam classificados como cancros definidores de SIDA, estes afetam grande parte da população infetada. Na tabela 1, é possível observar a classificação clínica dos cancros observada nos doentes infetados com HIV e as incidências na era pré-HAART e pós-HAART. (6–9,56)

*Tabela 1 – Cancros associados a AIDS: classificação clínica e incidência. Adaptado de (56)*

<b>Cancros associados a HIV</b>	<b>Incidência pré-HAART</b>	<b>Incidência pós-HAART</b>
<b>Cancros definidores de SIDA (ADCs)</b>		
Sarcoma de Kaposi	22 100	3640
Linfoma de Não Hodgkin	79	22,6
Cancro cervical invasivo	4,2	5,3
<b>Cancros não definidores de SIDA (NADCs)</b>		
Linfoma de Hodgkin	8,1	14
Cancro Anal	18,3	33
Cancro do pulmão	2,5	2,2 – 6,6
Cancro do fígado	19	7 – 35

Embora ainda não seja claro se o HIV-1 atua diretamente ou não como agente oncogénico, este vírus pode contribuir para o desenvolvimento de neoplasias através de vários mecanismos (Figura 7). Muitas das doenças malignas associadas à infeção pelo HIV, afetam locais que estão em contacto com o ambiente externo (por exemplo, o colo do útero, pulmão, cavidade oral, pele e ânus). (57,58)

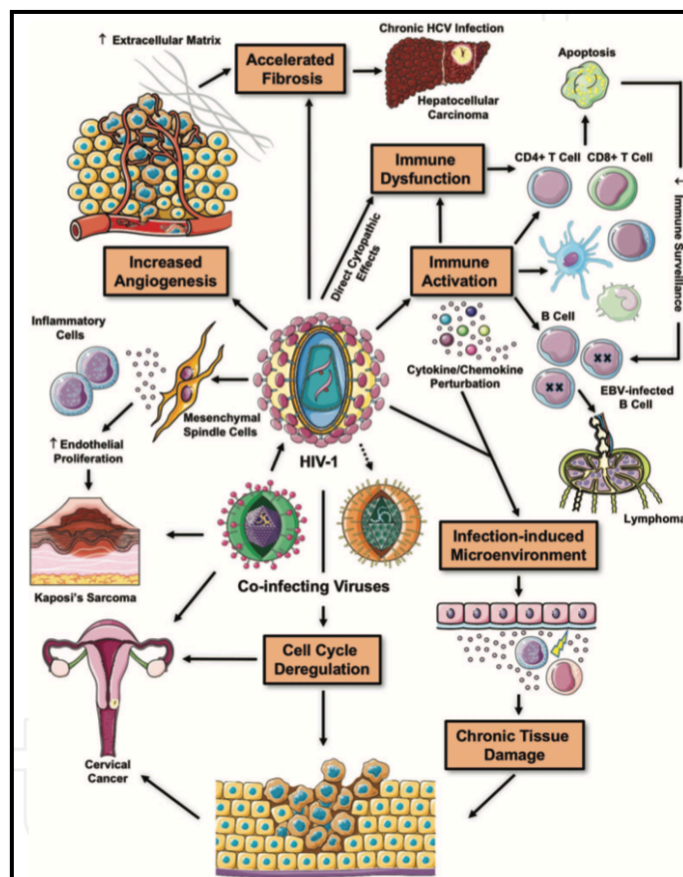


Figura 6 – Mecanismo provável para o desenvolvimento de cancro em indivíduos com HIV/AIDS. Adaptado de (58)

A influencia da ART no risco de cancro, tem sido investigada desde o início da epidemia da SIDA. Durante a infeção pelo HIV, o risco de cancro parece ser determinado por interações complexas entre, a esperança média de vida, os fatores de risco tradicionais, a coinfeção por vírus pró-oncogénicos, efeitos oncogénicos potencialmente diretos, toxicidade da ART e ativação de processos de inflamação e coagulação. (8) Portanto, é difícil separar o efeito da terapêutica no risco de cancro, com outros fatores que possam desempenhar também um papel na carcinogénese.



## 5.1 Cancros definidores de SIDA

### 5.1.1 Sarcoma de Kaposi

No contexto da infeção por HIV, o desenvolvimento de SK, está ligado à coinfeção pelo Vírus do Herpes Humano 8 (HHV-8). (59) A formação de lesões de SK, está associada à imunossupressão, reativação de uma infeção latente de HHV-8 e ativação da resposta imunitária. O risco e a gravidade do SK, aumentam na presença de contagens baixas de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e, indivíduos com o sistema imunitário normal, tendem a não desenvolver SK quando infetados pelo HHV-8. (59)

Na população geral, o SK é considerado um cancro raro que afeta indivíduos com idade superior a cinquenta anos ou que recebem medicamentos imunossupressores após o transplante de órgãos. Mas, os indivíduos infetados pelo HIV, têm 100 a 300 vezes mais probabilidade de desenvolver SK.

Desde o aparecimento da ART, a incidência de SK sofreu um declínio drástico e continua a diminuir, especialmente no período pós-ART tardio, em comparação com o início pós-ART. (60) Pensa-se que esteja relacionado com três fatores: (1) diminuição da replicação do HIV; (2) melhoria da resposta imunitária específica ao HHV-8; (3) os efeitos inibitórios da angiogénese associados aos PIs e NNRTIs usados no tratamento da infeção por HIV. (59)

### 5.1.2 Linfoma de não Hodgkin

O NHL tem origem em transformações malignas das formas precursoras e maduras dos linfócitos B, T e *natural killer* (NK), que migram principalmente para os órgãos linfoides e tecidos hematopoiéticos, mas também para outros órgãos. (61) Existem vários tipos de linfomas: NHL sistémico, NHL do sistema nervoso central primário e linfoma de derrame primário ou linfoma baseado na cavidade bocal. (56,61)

Comparando com a população em geral, o risco de desenvolver NHL aumenta significativamente na população infetada pelo HIV (de 40 para 400 vezes) dependendo do tipo de NHL. (61) O risco de desenvolver NHL, particularmente o NHL do sistema nervoso central primário, aumenta com contagens baixas de células CD4<sup>+</sup> e a progressão da infeção por HIV. (56)

Ao contrário do SK, o efeito da ART na incidência de LNH, continua controverso. Alguns estudos, que comparam doentes com e sem terapêutica ART, mostram que o seu uso continuado, contribui para uma diminuição da incidência tanto de SK como de NHL. (62) Num estudo em que se associa o uso da terapêutica a ajustes dos títulos de células CD4<sup>+</sup> e RNA viral, também é possível observar uma diminuição da incidência, o que sugere que a terapêutica, mais especificamente PIs e NNRTIs, possam ter um efeito protetor direto tanto no SK como no NHL. (63) Pensa-se que os PIs, sejam responsáveis por mecanismos anticancerígenos, como a inibição da via fosfoinositida 3-cinase/proteína cinase B, indução de apoptose dependente de caspases e morte celular independente de caspases por indução de stress do retículo endoplasmático e autofagia. (64,65) No entanto, outros estudos falharam quando tentaram associar o uso da ART, com mudanças significativas na incidência de NHL em indivíduos com HIV. (66,67)

## 5.2 Cancros não definidores de SIDA

### 5.2.1 Linfoma de Hodgkin

O HL é uma neoplasia maligna comum em doentes com SIDA, síndromes de imunodeficiência congénita ou doentes que estejam sob regimes de medicamentos imunossupressores. No entanto, o HL não é considerado um ADC, embora esta classificação seja controversa relativamente a alguns estudos. (68)

Estes factos sugerem que o HL está diretamente ligado a situações de imunossupressão mas, em contrapartida, é possível ver um aumento da incidência desta patologia em doentes com ART. (69) Além do aumento substancial da esperança média de vida após a introdução da ART nos doentes (69), o aumento da incidência pode estar relacionado com a reconstituição do sistema imunitário provocado pela terapêutica: o estudo realizado por *Biggar et al.*, mostra que a incidência de HL diminui com a imunossupressão grave e aumenta com a imunossupressão moderada. (70)

Sabe-se também que o HL está fortemente ligado à infeção pelo Vírus *Epstein-Barr* (EBV). Em doentes com ART, a reconstituição imunológica provocada pela terapêutica, leva ao aumento da estimulação dos linfócitos B, aumentando assim o número de linfócitos infetados pelo EBV. (70) No entanto, estudos subsequentes revelaram que apenas os NNRTIs estavam significativamente associados a um risco

aumentado de HL, sugerindo que o aumento da incidência pode não estar associado à ART de forma geral mas sim, a um efeito específico ainda não identificado. (6)

### **5.2.2 Cancro do Pulmão**

Os indivíduos infetados com HIV apresentam maior probabilidade de desenvolver cancro do pulmão do que a população normal. (71) Mas, os fatores responsáveis por este aumento são controversos.

Estudos apontam que o tabaco ou o uso de produtos associados a este, são a principal causa do desenvolvimento de cancro na população em geral e também nos indivíduos infetados com HIV. (56) Pode até existir uma relação entre o aumento de consumo de tabaco dos indivíduos com HIV e o aumento do risco de cancro do pulmão. (72) Por outro lado, foi reportado também que a infeção por HIV aumenta o desenvolvimento do risco de cancro do pulmão, mesmo nos não fumadores. (73) A imunossupressão, o uso de drogas e o facto de serem indivíduos susceptíveis a infeções pulmonares oportunistas, também são fatores de risco para esta patologia. (56)

Após a introdução da ART, a incidência de cancro do pulmão aumentou exponencialmente. O aumento do risco pode ser explicado em parte pelo aumento da esperança média de vida dos doentes ou até porque antes da ART, o diagnóstico de cancro dos pulmões podia não acontecer antes da morte do doente, por outras infeções oportunistas típicas de SIDA. (8)

### **5.2.3 Carcinoma Hepatocelular**

O carcinoma hepatocelular (HCC), também tem uma elevada incidência em indivíduos com HIV. O HCC é o culminar a longo prazo da infeção hepática e cirrose, frequentemente resultado dos processos inflamatórios persistentes e associada a infeções pelo Vírus da Hepatite B (HBV) e/ou com o Vírus da Hepatite C (HCV). (74)

A falência imunológica provocada pelo HIV, faz com que sejam indivíduos mais susceptíveis à infeção por HBV e HCV. Por isso, era de se esperar que, com o aparecimento da ART, ocorresse um maior controlo imunológico dessas infeções, minimizando os danos no fígado e reduzindo o risco de HCC. No entanto, novos estudos mostram que houve um aumento da incidência de HCC com a ART, que poderá estar associado ao aumento da esperança média de vida dos doentes. (75)

Por outro lado, outros estudos demonstram também que, a hepatotoxicidade da ART pode ser responsável pelo aumento da incidência de HCC, embora seja necessária uma maior investigação, para se concluir de que forma o efeito prejudicial da ART supera ou não o efeito protetor que esta tem relativamente às coinfeções. (74,75)

#### 5.2.4 Cancro Anal

O cancro anal é um dos cancros que ocorre raramente na população em geral, mas apresenta taxas bastante elevadas em indivíduos com HIV, principalmente em homens que têm relações sexuais com outros homens (MSM). (76) O cancro anal, em indivíduos infetados pelo HIV, está fortemente associado à infeção pelo Papilomavírus Humano (HPV), principalmente os genótipos 16 e 18. (77)

Ainda não é claro se certos fatores de risco, como relações sexuais anais, o histórico de infeções sexualmente transmissíveis ou mesmo o consumo intensivo de tabaco, sejam responsáveis pelo aumento da incidência de cancro anal, em indivíduos infetados pelo HIV. (78)

Os possíveis benefícios da ART na incidência de cancro anal, ainda não são totalmente conclusivos. Existem referências que apontam que, a introdução da ART, contribui para uma diminuição das incidências tanto de lesões neoplásicas intraepiteliais anais, como de infeções por HPV; mas, avaliando o estudo, percebe-se que existem algumas limitações que deviam ter sido analisadas. (79) Por outro lado, alguns estudos sugerem que a ART, não diminuiu a incidência destes cancros, nem contribui para uma regressão das lesões já observadas nos doentes. (80,81) O estudo de *Chao et al* (63), analisa detalhadamente a ART e classes específicas da terapêutica, chegando à conclusão que os PIs, embora possam ter um efeito protetor para determinados cancros, como o cancro da próstata, parecem estar associados a efeitos adversos relativamente ao cancro anal; embora não se saiba ainda quais os mecanismos responsáveis por estas alterações.

## 6 Conclusão

A infecção por HIV continua a ser uma grande preocupação, a nível da saúde pública, por todo o mundo.

Embora já se consiga controlar a infecção através da terapêutica ART implementada, continua a não existir uma solução definitiva para o impedimento da propagação do vírus, desde que se iniciou a epidemia. Sendo um vírus que se encontra em constante evolução, torna-se difícil conhecer, na totalidade, o seu modo de ação e, portanto, combater as resistências à ART que se têm vindo a observar ao longo dos anos.

A mortalidade causada por infeções oportunistas, em indivíduos infetados pelo HIV, tem vindo a diminuir ao longo dos anos com a implementação da ART prolongada; no entanto, passou a existir uma grande percentagem de morte (nestes indivíduos infetados), por doenças cancerígenas.

Mesmo com a dificuldade em encontrar congruência na informação científica, na era pós-ART, há um aumento da incidência dos NADCs.

Com o estudo da ART e dos seus mecanismos de ação, verifica-se que em determinados casos de cancro, como os ADCs, a ART possui um efeito protetor contra o este mas, em contrapartida, os NNRTIs e os PIs, parecem estar relacionados com incidências elevadas em NADCs, como o HL ou o cancro anal.

Assim, considero imprescindível que se realizem mais estudos e, que estes possam ter em conta os fatores que estejam relacionados com os aumentos destas incidências. Por exemplo, com o aumento do número de anos de ART administrada, seja possível compreender melhor a relação entre o uso prolongado da ART e o aparecimento de cancro.

## Referências Bibliográficas

1. Atta MG, De Seigneux S, Lucas GM. Clinical Pharmacology in HIV Therapy. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2018 Mar 7;14(3):435–44. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.02240218>
2. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2018 [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 20]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
3. Tseng A, Seet J, Phillips EJ. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: challenges, triumphs and the promise of the future. Br J Clin Pharmacol. 2015 Feb;79(2):182–94.
4. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Apr;2(4):a007161–a007161.
5. Low A, Gavrilidis G, Larke N, B-Lajoie M-R, Drouin O, Stover J, et al. Incidence of Opportunistic Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2016 Jun;62(12):1595–603.
6. Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, et al. Highly Active Antiretroviral Therapy and the Incidence of Non-AIDS-Defining Cancers in People With HIV Infection. J Clin Oncol [Internet]. 2009 Feb 20;27(6):884–90. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.19.6626>
7. Bruyand M, Ryom L, Shepherd L, Fatkenheuer G, Grulich A, Reiss P, et al. Cancer Risk and Use of Protease Inhibitor or Nonnucleoside Reverse

- Transcriptase Inhibitor–Based Combination Antiretroviral Therapy. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Apr;68(5):568–77.
8. Engels EA. Non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected persons: etiologic puzzles, epidemiologic perils, prevention opportunities. *AIDS* [Internet]. 2009 May;23(8):875–85. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-200905150-00002>
9. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, et al. The Rising Challenge of Non-AIDS-Defining Cancers in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Nov 1;55(9):1228–35. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cis613>
10. Winslow CY, Kerdel FA. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemotherapy* [Internet]. 2016;43(3):203–22. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/445852>
11. Bhatti AB, Usman M, Kandi V. Current Scenario of HIV/AIDS, Treatment Options, and Major Challenges with Compliance to Antiretroviral Therapy. *Cureus* [Internet]. 2016 Mar 1;86(3):367–77. Available from: <http://www.cureus.com/articles/4078-current-scenario-of-hiv-aids-treatment-options-and-major-challenges-with-compliance-to-antiretroviral-therapy>
12. Hahn BH. AIDS as a Zoonosis: Scientific and Public Health Implications. *Science* (80- ) [Internet]. 2000 Jan 28;287(5453):607–14. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.287.5453.607>
13. Lemey P, Pybus OG, Wang B, Saksena NK, Salemi M, Vandamme A-M. Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2003 May 27;100(11):6588–92. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0936469100>
14. Tebit DM, Arts EJ. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2011;11(1):45–56. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70186-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70186-9)
15. Shaw GM, Hunter E. HIV Transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2012 Nov 1;2(11):a006965–a006965. Available from:

- <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a006965>
16. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk. *AIDS* [Internet]. 2014 Jun;28(10):1509–19. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0002030-201406190-00014>
  17. De Cock KM. Epidemiology and Transmission of HIV-2. *JAMA* [Internet]. 1993 Nov 3;270(17):2083. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1993.03510170073033>
  18. Robbins KE, Lemey P, Pybus OG, Jaffe HW, Youngpairoj AS, Brown TM, et al. U.S. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Epidemic: Date of Origin, Population History, and Characterization of Early Strains. *J Virol* [Internet]. 2003 Jun 1;77(11):6359–66. Available from: <http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.77.11.6359-6366.2003>
  19. Naif HM. Pathogenesis of HIV infection. *Infect Dis Rep* [Internet]. 2013 Jun 6;5(1S):6. Available from: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/idr/article/view/idr.2013.s1.e6>
  20. Fauci AS. 25 years of HIV. *Nature* [Internet]. 2008 May 15;453(7193):289–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480799>
  21. Moir S, Chun T-W, Fauci AS. Pathogenic Mechanisms of HIV Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2011 Feb 28;6(1):223–48. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-011110-130254>
  22. Zhang Z, Schuler T, Zupancic M, Wietgreffe S, Staskus KA, Reimann KA, et al. Sexual transmission and propagation of SIV and HIV in resting and activated CD4<sup>+</sup> T cells. *Science* [Internet]. 1999 Nov 12;286(5443):1353–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10558989>
  23. Li Q, Duan L, Estes JD, Ma Z, Rourke T, Wang Y, et al. Peak SIV replication in resting memory CD4<sup>+</sup> T cells depletes gut lamina propria CD4<sup>+</sup> T cells. *Nature* [Internet]. 2005 Apr 27;434(7037):1148–52. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature03513>



24. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4<sup>+</sup> T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature* [Internet]. 2005 Apr 27;434(7037):1093–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature03501>
25. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*. 1996;86(3):367–77.
26. Lederman MM. Prevention of Vaginal SHIV Transmission in Rhesus Macaques Through Inhibition of CCR5. *Science* (80- ) [Internet]. 2004 Oct 15;306(5695):485–7. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1099288>
27. Pope M, Haase AT. Transmission, acute HIV-1 infection and the quest for strategies to prevent infection. *Nat Med* [Internet]. 2003 Jul;9(7):847–52. Available from: <http://www.nature.com/articles/nm0703-847>
28. Wei X, Decker JM, Wang S, Hui H, Kappes JC, Wu X, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature* [Internet]. 2003 Mar;422(6929):307–12. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature01470>
29. Goonetilleke N, Liu MKP, Salazar-Gonzalez JF, Ferrari G, Giorgi E, Ghanusov V V., et al. The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. *J Exp Med* [Internet]. 2009 Jun 8;206(6):1253–72. Available from: <http://www.jem.org/lookup/doi/10.1084/jem.20090365>
30. Cuevas JM, Geller R, Garijo R, López-Aldeguer J, Sanjuán R. Extremely High Mutation Rate of HIV-1 In Vivo. *PLoS Biol* [Internet]. 2015;13(9):e1002251. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26375597>
31. Coffin J, Swanstrom R. HIV pathogenesis: dynamics and genetics of viral populations and infected cells. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2013 Jan 1;3(1):a012526. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L369360819%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a012526>
32. Vuilleumier S, Bonhoeffer S. Contribution of recombination to the evolutionary

- history of HIV. Curr Opin HIV AIDS [Internet]. 2015 Mar;10(2):84–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25565174>
33. World Health Organization (WHO). HIV drug resistance report 2019 [Internet]. WHO; 2019. 68 p. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Who+hiv+drug+resistance+report+2012#5>
34. World Health Organization (WHO). Antiretroviral therapy [Internet]. Available from: <https://www.who.int/hiv/topics/treatment/art/en/>
35. Therapy A, Medications A, Therapy I. Antiretroviral Medications and Initial Therapy HIV Life Cycle and Antiretroviral Drug Targets. 2018;
36. Gao WY, Shirasaka T, Johns DG, Broder S, Mitsuya H. Differential phosphorylation of azidothymidine, dideoxycytidine, and dideoxyinosine in resting and activated peripheral blood mononuclear cells. J Clin Invest. 1993;91(5):2326–33.
37. Direcção-Geral da Saúde. Norma nº029/2017: Abordagem terapêutica inicial da infeção por vírus de imunodeficiência humana de tipo 1 (VIH-1) no Adolescente e no Adulto. Normas Direcção-Geral da Saúde [Internet]. 2017;(029/2017):1–23. Available from: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>
38. AIDSinfo. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Dep Heal Hum Serv [Internet]. 2018;298. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
39. De Clercq E. The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. Antiviral Res [Internet]. 1998 Jun;38(3):153–79. Available from: <http://production.datastore.cvt.dk/filestore?oid=549053b8bde7fcd94f47d5fe&targetid=539fb346759347984c032935>
40. Tuailon E, Gueudin M, Lem??e V, Gueit I, Roques P, Corrigan GE, et al. Phenotypic Susceptibility to Nonnucleoside Inhibitors of Virion-Associated Reverse Transcriptase From Different HIV Types and Groups. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2004 Dec 15;37(5):1543–9. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577405>
41. Ren J, Bird LE, Chamberlain PP, Stewart-Jones GB, Stuart DI, Stammers DK. Structure of HIV-2 reverse transcriptase at 2.35-Å resolution and the mechanism of resistance to non-nucleoside inhibitors. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2002 Oct 29;99(22):14410–5. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.222366699>
  42. Hicks C, Gulick RM. Raltegravir: The First HIV Type 1 Integrase Inhibitor. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Apr;48(7):931–9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/597290>
  43. Lv Z, Chu Y, Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV AIDS (Auckl)* [Internet]. 2015;7:95–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897264>
  44. Kopp JB. Crystalluria and Urinary Tract Abnormalities Associated with Indinavir. *Ann Intern Med* [Internet]. 1997 Jul 15;127(2):119. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-127-2-199707150-00004>
  45. Kalyesubula R, Perazella MA. Nephrotoxicity of HAART. *AIDS Res Treat* [Internet]. 2011;2011:1–11. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/art/2011/562790/>
  46. Roux KH, Taylor KA. AIDS virus envelope spike structure. *Curr Opin Struct Biol* [Internet]. 2007 Apr;17(2):244–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959440X07000383>
  47. Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature* [Internet]. 1998 Jun;393(6686):648–59. Available from: <http://www.nature.com/articles/31405>
  48. Mondor I, Ugolini S, Sattentau QJ. Human immunodeficiency virus type 1 attachment to HeLa CD4 cells is CD4 independent and gp120 dependent and requires cell surface heparans. *J Virol* [Internet]. 1998 May;72(5):3623–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9557643> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC109583>

49. Lee B, Sharron M, Montaner LJ, Weissman D, Doms RW. Quantification of CD4, CCR5, and CXCR4 levels on lymphocyte subsets, dendritic cells, and differentially conditioned monocyte-derived macrophages. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1999 Apr 27;96(9):5215–20. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.96.9.5215>
50. Latinovic O, Kuruppu J, Davis C, Le N, Heredia A. Pharmacotherapy of HIV-1 Infection: Focus on CCR5 Antagonist Maraviroc. *Clin Med Ther.* 2009;1:CMT.S2365.
51. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, DiMassimo B, Cloud GA, Lee JY, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* [Internet]. 1998 Nov;4(11):1302–7. Available from: <http://web.b.ebscohost.com.ez.sun.ac.za/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=a6defeb3-fc93-4c53-a60e-bcb72f7a3429%40sessionmgr111&vid=1&hid=125>
52. Eggink D, Berkhout B, Sanders R. Inhibition of HIV-1 by Fusion Inhibitors. *Curr Pharm Des.* 2010;16(33):3716–28.
53. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva JF, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, et al. Cobicistat Compared With Ritonavir as a Pharmacoenhancer for Atazanavir in Combination With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate: Week 144 Results. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2015 Jul 1;69(3):338–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181707>
54. von Hentig N. Clinical use of cobicistat as a pharmacoenhancer of human immunodeficiency virus therapy. *HIV/AIDS - Res Palliat Care* [Internet]. 2015 Dec;8:1. Available from: <https://www.dovepress.com/clinical-use-of-cobicistat-as-a-pharmacoenhancer-of-human-immunodeficiency-peer-reviewed-article-HIV>
55. Shrestha S, Johnson DC, Porter DC, Reid E, Palchinsky J, Napravnik S, et al. Short Communication: Lack of Occult HIV Infection Among Non-AIDS-Defining Cancer Patients in Three Academic Oncology Clinics in the United States. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2013 Jun;29(6):887–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351216>
56. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* [Internet]. 2014 Feb;28(4):453–

65. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201402200-00001>
57. Giuseppe Barbaro, Giorgio Barbarini. HIV infection and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncol Rep.* 2007;17(5):1121–6.
58. Loarca L, Fraietta JA, Pirrone V, Szep Z, Wigdahl B. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection and Cancer. In: *HIV/AIDS - Contemporary Challenges* [Internet]. InTech; 2017. p. 13. Available from: <http://www.intechopen.com/books/trends-in-helicobacter-pylori-infection/floating-drug-delivery-systems-for-eradication-of-helicobacter-pylori-in-treatment-of-peptic-ulcer-d>
59. Robey RC, Bower M. Facing up to the ongoing challenge of Kaposi’s sarcoma. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(1):31–40.
60. Cobucci RNO, Lima PH, de Souza PC, Costa VV, Cornetta M da C de M, Fernandes JV, et al. Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with HIV/AIDS: A systematic review. *J Infect Public Health* [Internet]. 2015 Jan;8(1):1–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034114001415>
61. Krol ADG. Primary extranodal non-Hodgkin’s lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol* [Internet]. 2003 Jan 1;14(1):131–9. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdg004>
62. Carrieri MP, Pradier C, Piselli P, Piche M, Rosenthal E, Heudier P, et al. Reduced incidence of kaposi’s sarcoma and of systemic non-hodgkin’s lymphoma in HIV-infected individuals treated with highly active antiretroviral therapy. *Int J Cancer* [Internet]. 2003 Jan 1;103(1):142–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.10790>
63. Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, Towner WJ, et al. Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. *AIDS* [Internet]. 2012 Nov;26(17):2223–31. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201211130-00011>

64. Gills JJ, LoPiccolo J, Dennis PA. Nelfinavir, a new anti-cancer drug with pleiotropic effects and many paths to autophagy. *Autophagy* [Internet]. 2008 Jan 27;4(1):107–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/auto.5224>
65. Gills JJ, LoPiccolo J, Tsurutani J, Shoemaker RH, Best CJM, Abu-Asab MS, et al. Nelfinavir, A Lead HIV Protease Inhibitor, Is a Broad-Spectrum, Anticancer Agent that Induces Endoplasmic Reticulum Stress, Autophagy, and Apoptosis In vitro and In vivo. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2007 Sep 1;13(17):5183–94. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-07-0161>
66. Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in Causes of Death among Persons with Acquired Immunodeficiency Syndrome in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy, San Francisco, 1994–1998. *J Infect Dis* [Internet]. 2002 Oct;186(7):1023–7. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/343862>
67. Dal Maso L, Franceschi S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol* [Internet]. 2003 Feb;4(2):110–9. Available from: <http://oncology.thelancet.com>
68. Frisch M. Association of Cancer With AIDS-Related Immunosuppression in Adults. *JAMA* [Internet]. 2001 Apr 4;285(13):1736. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.285.13.1736>
69. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer Risk in the Swiss HIV Cohort Study: Associations With Immunodeficiency, Smoking, and Highly Active Antiretroviral Therapy. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2005 Mar 16;97(6):425–32. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dji072>
70. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* [Internet]. 2006 Dec 1;108(12):3786–91. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2006-05-024109>
71. Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ, Engels EA. Immune Deficiency and Risk for Malignancy Among Persons with AIDS. *JAIDS J Acquir Immune Defic*

- Syndr [Internet]. 2003 Apr;32(5):527–33. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00126334-200304150-00010>
72. Tirelli U, Spina M, Sandri S, Serraino D, Gobitti C, Fasan M, et al. Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. *Cancer* [Internet]. 2000 Feb 1;88(3):563–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0142%2820000201%2988%3A3%3C563%3A%3AAID-CNCR11%3E3.0.CO%3B2-D>
73. Engels EA, Brock M V., Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD. Elevated Incidence of Lung Cancer Among HIV-Infected Individuals. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Mar 20;24(9):1383–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.03.4413>
74. Sahasrabuddhe V V., Shiels MS, McGlynn KA, Engels EA. The risk of hepatocellular carcinoma among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* [Internet]. 2012 Dec 15;118(24):6226–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.27694>
75. Sulkowski M. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients comes of age: The convergence of epidemiology and treatment effectiveness. *J Hepatol* [Internet]. 2009 Apr;50(4):655–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.009>
76. Brugnaro P. Non-AIDS definings malignancies among human immunodeficiency virus-positive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era. *World J Virol* [Internet]. 2015;4(3):209. Available from: <http://www.wjgnet.com/2220-3249/full/v4/i3/209.htm>
77. Spano J-P, Atlan D, Breau J-L, Farge D. AIDS and non-AIDS-related malignancies: a new vexing challenge in HIV-positive patients. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2002 Jun;13(4):227–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620502000638>
78. Hessol NA, Strickler HD. Cancer risk in people living with HIV. *Lancet HIV* [Internet]. 2017 Nov;4(11):e477–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30147-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30147-9)

79. van der Snoek EM, van der Ende ME, den Hollander JC, Schutten M, Neumann HAM, van Doornum GJJ. Use of Highly Active Antiretroviral Therapy Is Associated With Lower Prevalence of Anal Intraepithelial Neoplastic Lesions and Lower Prevalence of Human Papillomavirus in HIV-Infected Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2012 Jul;39(7):495–500. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0007435-201207000-00001>
80. de Sanjosé S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Res* [Internet]. 2002 Nov;89(2):201–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168170202001892>
81. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Stebbing J, Mandalia S, et al. HIV-Associated Anal Cancer. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2004 Dec;37(5):1563–5. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00126334-200412150-00004>